

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 11 月 27 日 (27.11.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/097042 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 31/403, C07D 209/88, 209/94, A61P 7/02, 9/00, 11/00, 11/06, 17/00, 37/08, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/06077

(22) 国際出願日: 2003 年 5 月 15 日 (15.05.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-142125 2002 年 5 月 16 日 (16.05.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市中央区 道修町 3 丁目 1 番 8 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 有村 昭典 (ARIMURA, Akinori) [JP/JP]; 〒561-0825 大阪府 豊中市 二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 岸野 淳二 (KISHINO, Junji) [JP/JP]; 〒561-0825 大阪府 豊中市 二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 谷本 憲彦 (TANI-MOTO, Norihiko) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府 大阪市 福島区 鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 山内 秀晃, 外 (YAMAUCHI, Hideaki et al.); 〒553-0002 大阪府 大阪市福島区 鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

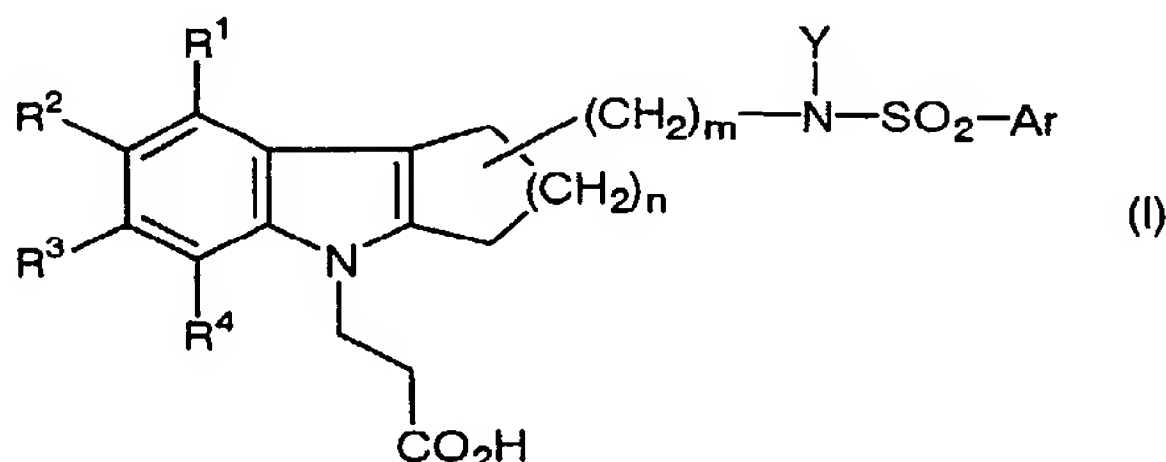
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PGD2 RECEPTOR ANTAGONIST

(54) 発明の名称: P G D 2 受容体拮抗剤



(57) Abstract: A medicinal composition having antagonistic activity against a CRTH2 receptor; and a novel compound. The medicinal composition contains as an active ingredient a compound represented by the formula (I): (I) (wherein R¹, R², R³, and R⁴ each independently is hydrogen, halogeno, etc.; Y is hydrogen, alkyl, alkenyl, etc.; Ar is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; n is an integer of 1 to 3; and m is 0 or 1), a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt of either, or a solvate of any of these. The composition is used as a CRTH2 receptor antagonist.

[続葉有]

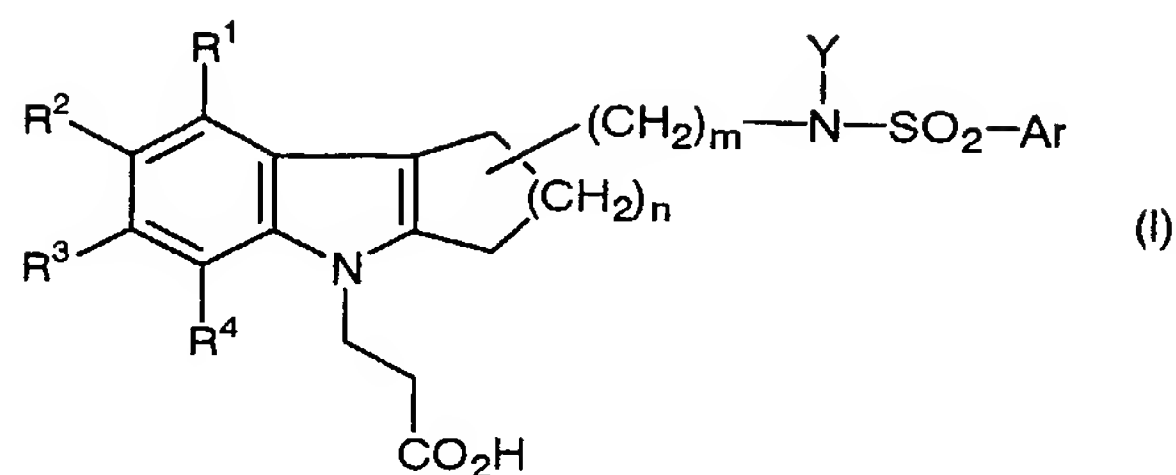
WO 03/097042 A1



(57) 要約:

C R T H 2 受容体拮抗作用を有する医薬組成物および新規化合物。

式 (I) :



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して水素、ハロゲン等； Y は水素、アルキル、アルケニル等； Ar は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール； n は1～3の整数；および m は0または1]で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有するC R T H 2 受容体拮抗剤として使用する医薬組成物。

明細書

P G D₂ 受容体拮抗剤

5 技術分野

本発明は、C R T H₂ 受容体拮抗剤として使用する医薬組成物およびC R T H₂ 受容体拮抗作用を有する新規化合物に関する。

背景技術

10 プロスタグランジンD₂ (P G D₂) は、アラキドン酸からP G G₂、P G H₂ を経て産生される代謝産物であり、種々の強力な生理作用を有していることが知られている。例えば、中枢神経系においては睡眠、ホルモン分泌などに関与し、末梢においては血小板凝集阻害作用、気管支平滑筋の収縮、血管の拡張または収縮などに関与していることが知られている (Pharmacol. Rev. (1994) 46, 205-
15 229)。さらに、P G D₂ は肥満細胞から産生される主要なアラキドン酸代謝産物であり、強力な気管支収縮作用、血管透過性の亢進や好酸球などの炎症細胞の遊走を惹起することから、気管支喘息などのアレルギー性疾患の病態形成に深く関与していると考えられている。

P G D₂ の受容体としては、従来D P 受容体のみが知られており、その受容体拮抗剤がW O 98/25915 号、W O 01/66520 号、W O 01/79169 等に記載されている。

しかし、D P 受容体の選択的作動薬であるB W- 2 4 5 Cは、P G D₂ による好酸球浸潤作用などを再現できないことから、P G D₂ にはD P 受容体とは別の受容体が存在することが以前より示唆されていた (J. Immunol. (1992) 148, 3536-3542; Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (1990) 31, 138-146、Br. J. Pharmacol. (1985) 85, 367-375; J. Pharmacol. Exp. Ther. (1995) 275, 611-617 等)。最近
25 になり、C R T H₂ 受容体がP G D₂ の第2 の受容体であり、P G D₂ はこの受容体を介して好酸球、好塩基球の遊走を惹起することが報告された (J. Exp. Med.

(2001) 193, 255-261)。

本発明化合物に類似した構造を有する化合物が、トロンボキサン A₂ 拮抗剤および血小板凝集抑制剤として特開昭 62-198659、特開平 3-151360、特開平 4-234846、特開平 4-257578、特開平 8-245587、DE3909600 等に記載されている。

5 しかし、P G D₂ 拮抗活性については全く記載されていない。

また 3-(4-フルオロフェニルスルホンアミド)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9-カルバゾールプロピオン酸が、アレルギー性皮膚炎、遅延型アレルギー反応を介する皮膚炎、および乾癬の治療剤として有用であることが特開平 7-175991、WO97/44031、特開平 11-10-6337、および特開平 11-116477 に、ケモカイン産生抑制作用を有
10 することが特開平 11-322600 に記載されている。さらに、該化合物が P G D₂ 誘発気管支収縮に対し抑制効果を示すことから、D P 受容体を介して P G D₂ 拮抗作用を有する可能性のあることが J. Allergy Clin. Immunol. (1992) 89, 1119-1126 に記載されている。しかし、現在では、1) P G D₂ が高濃度域 (1 μM 以上) においてトロンボキサン受容体にも結合すること (Eur. J. Pharmacol. (1992)
15 226, 149-156; Br. J. Pharmacol. (1991) 103, 1883-1888 etc.)、2) D P 受容体に対する親和性の弱い他のトロンボキサン受容体拮抗化合物も同様の抑制作用を示すこと (Int. Arch. Allergy Immunol. 1992, 98, 239-246)、3) 選択的 D P 受容体拮抗化合物は P G D₂ 誘発気管支収縮を抑制しないこと (Br. J. Pharmacol. (1989) 96, 291-300) が知られており、上記の抑制作用はトロンボキサン受容体
20 を介した反応を抑制したものであり、該化合物が直接的な D P 受容体拮抗作用を有するものではないと考えられている (Br. J. Pharmacol. (1989) 96, 291-300)。

また、D P 受容体と比較して選択的に C R T H 2 受容体に結合する 4 種の化合物が EP 1170594 に開示されている。しかし、本発明化合物とは構造が非類似であり、結合活性等の詳細についても記載されていない。

25

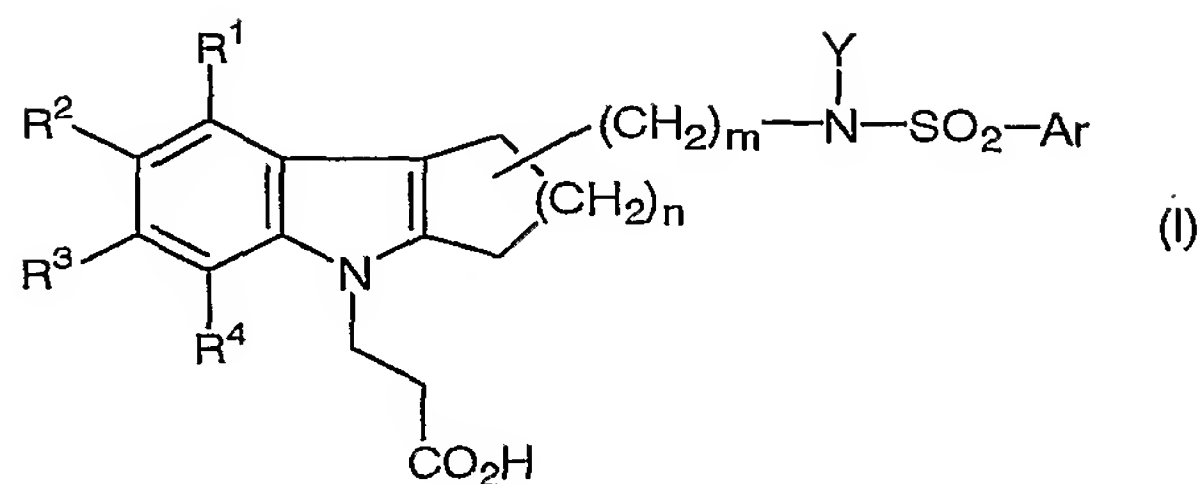
発明の開示

本発明者らは、C R T H 2 受容体拮抗剤として使用する医薬組成物および C R

TH2 受容体拮抗作用を有する新規化合物を見出した。

すなわち、本発明は、

I) 式 (I) :



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、ハロアルキル、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、式： $-S(O)_p R^5$ (式中、 p は0～2の整数； R^5 はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)で示される基、式： $-N R^6 R^7$ (式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して水素、アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキルまたはアシル)で示される基、または式： $-O R^8$ (式中、 R^8 は水素、アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、アルカンシルホニル、置換されていてもよいアリールシルホニル、置換されていてもよいアラルキルシルホニル、ハロアルキル)で示される基；

Y は水素、アルキル、アルケニル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアラルキル；

Ar は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール；

n は1～3の整数；および

m は0または1]で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有するCRTH2受容体拮抗剤として使用する医薬組成物、に関する。

さらには、以下の I I) ~ I X) に関する。

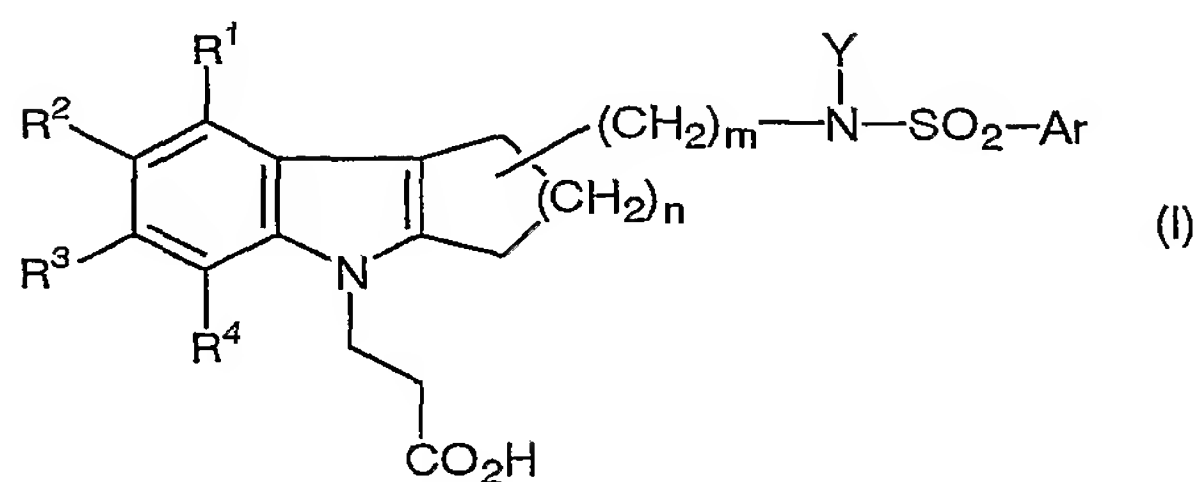
I I) n が 2 であり、m が 0 である I) 記載の医薬組成物。

I I I) Y が水素またはアルキルである I) または I I) 記載の医薬組成物。

I V) R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素である I I I) 記載の医薬組成物。

- 5 V) Ar がハロゲン、アリールチオ、アリールオキシ、アリールアゾ、ヘテロアリールスルホニル、アルキルで置換されているもよいヘテロアリールアルキル、ベンゼン環が縮合しているもよいアルキレン、アリールアルキニル、ベンゼン環が縮合しているもよいアルキレンジオキシ、アルキルおよびハロゲンで置換されているもよいアリールから選択される置換基によって 1 または 2 ケ所以上置換されていてもよいアリール、またはハロゲン、ヒドロキシ、および置換群 A により
- 10 1 または 2 ケ所以上置換されているもよいアラルキル（置換基 A：ヒドロキシ、ハロゲン、およびアルキルオキシ）から選択される置換基で 1 または 2 ケ所以上置換されているもよいヘテロアリールである I V) 記載の医薬組成物。

V I) 式 (I) :



15

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、ハロアルキル、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、置換されているもよいアルキル、置換されているもよいアルケニル、置換されているもよいシクロアルキル、置換されているもよいアリール、置換されているもよいアラルキル、式： $-S(O)_p R^5$ （式中、p は 0 ~ 2 の整数； R^5 はアルキルまたは置換されているもよいアリール）で示される基、式： $-N R^6 R^7$ （式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して水素、アルキル、置換されているもよいアリール、置換されているもよいアラルキルまたはアシル）で示される基、または式： $-O R^8$ （式中、 R^8 は水素、アルキル、置換されているもよいアリール、置換されているもよいアラルキル、

20

アルカンスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル、ハロアルキル)で示される基；

Yはアルキル、アルケニル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアラルキル；

5 Arは置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール；

nは1～3の整数；および

mは0または1]で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

10 V I I) R¹、R²、R³およびR⁴が水素、Yはアルキル、nが2、およびmが0であるV I)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

V I I I) V I)またはV I I)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

15 I X) C R T H 2受容体拮抗剤として使用するV I I I)記載の医薬組成物。

X) I)記載の化合物を投与することを特徴とするC R T H 2受容体が関与する疾患の治療方法。

X I) C R T H 2受容体が関与する疾患の治療用薬剤を製造するための、I)記載の化合物の使用。

20

以下に本発明を詳細に説明する。

本明細書中、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。ハロゲンとしては、フッ素、塩素、および臭素が好ましい。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アルキル」

25 とは、炭素原子数1～8の直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、neo-ペ

ンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル等が挙げられる。好ましくは、C 1 ~ C 6 アルキルが挙げられる。さらに好ましくは、C 1 ~ C 3 アルキルが挙げられる。

5 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「シクロアルキル」とは、炭素原子数が 3 ~ 8 個であるシクロアルキルを包含する。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。好ましくは C 3 ~ C 6 シクロアルキルが挙げられる。

10 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アルキレン」とは、前記「アルキル」から導かれる 2 価の炭化水素基を包含する。例えば、メチレン、エチレン、*n*-プロレン、イソプロレン、*n*-ブチレン、イソブチレン、*sec*-ブチレン、*tert*-ブチレン、*n*-ペンチレン、イソペンチレン、*neo*-ペンチレン、*n*-ヘキシレン、イソヘキシレン、*n*-ヘプチレン、*n*-オクチレン等が挙げられる。好ましくは、C 1 ~ C 6 アルキレンが挙げられる。さらに好ましくは、C 1 ~ C 3 アルキレンが挙げられる。

15 本明細書中、「アルキレンジオキシ」としては、メチレンジオキシ等が挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アルケニル」とは、炭素原子数が 2 ~ 8 個であり、1 個もしくは 2 個以上の二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の 1 価の炭化水素基を包含する。例えば、ビニル、アリル、1-プロペニル、2-プロペニル、クロトニル、イソペンテニル、種々のブテニル異性体等が挙げられる。好ましくは、C 2 ~ C 6 アルケニルが挙げられる。さらに好ましくは、C 2 ~ C 4 アルケニルが挙げられる。

25 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アルキニル」とは、炭素原子数が 2 ~ 8 個であり、1 個もしくは 2 個以上の三重結合を有する、直鎖または分枝鎖の 1 価の炭化水素基を包含する。例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等が挙げられる。好ましくは、C 2 ~ C 6 アルキニルが

挙げられる。さらに好ましくは、C₂～C₄アルキニルが挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アリール」とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素を包含する。例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル等が挙げられる。好ましくは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルが挙げられる。さらに好ましくは、フェニルが挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アルキル」とは、前記「アルキル」に前記「アリール」が1または2以上置換したものを包含し、これらは可能な全ての位置で置換しうる。例えば、ベンジル、フェニルエチル（例えば、2-フェニルエチル等）、フェニルプロピル（例えば、3-フェニルプロピル等）、ナフチルメチル（例えば、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等）、アントリルメチル（例えば、9-アントリルメチル等）等が挙げられる。好ましくは、ベンジル、2-フェニルエチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチルが挙げられる。さらに好ましくはベンジル、2-フェニルエチルが挙げられる。

本明細書中、「非芳香族複素環基」なる用語は、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む非芳香族の5～7員環またはそれらが2個以上縮合した環を包含する。例えば、ピロリジニル（例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル）、ピロリニル（例えば、3-ピロリニル）、イミダゾリジニル（例えば、2-イミダゾリジニル）、イミダゾリニル（例えば、イミダゾリニル）、ピラゾリジニル（例えば、1-ピラゾリジニル、2-ピラゾリジニル）、ピラゾリニル（例えば、ピラゾリニル）、ピペリジル（例えば、ピペリジノ、2-ピペリジル）、ピペラジニル（例えば、1-ピペラジニル）、インドリニル（例えば、1-インドリニル）、イソインドリニル（例えば、イソインドリニル）、モルホリニル（例えば、モルホリノ、3-モルホリニル）等が挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ヘテロアリ

ール」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に 1 個以上含む 5 ～ 6 員の芳香環を包含する。これは前記「シクロアルキル」、前記「ア
リール」、前記「非芳香族複素環基」、もしくは他のヘテロアリールと可能な全
ての位置で縮合していてもよい。ヘテロアリールが単環および縮合環のいずれで
5 ある場合も、すべての可能な位置で結合しうる。例えば、ピロリル（例えば、1
ーピロリル、2ーピロリル、3ーピロリル）、フリル（例えば、2ーフリル、3
ーフリル）、チエニル（例えば、2ーチエニル、3ーチエニル）、イミダゾリル
例えば、2ーイミダゾリル、4ーイミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1ーピ
ラゾリル、3ーピラゾリル）、イソチアゾリル（例えば、3ーイソチアゾリル）、
10 イソキサゾリル（例えば、3ーイソキサゾリル）、オキサゾリル（例えば、2ー
オキサゾリル）、チアゾリル（例えば、2ーチアゾリル）、ピリジル（例えば、
2ーピリジル、3ーピリジル、4ーピリジル）、ピラジニル（例えば、2ーピラ
ジニル）、ピリミジニル（例えば、2ーピリミジニル、4ーピリミジニル）、ピ
リダジニル（例えば、3ーピリダジニル）、テトラゾリル（例えば、1Hーテト
15 ラゾリル）、オキサジアゾリル（例えば、1, 3, 4ーオキサジアゾリル）、チ
アジアゾリル（例えば、1, 3, 4ーチアジアゾリル）、インドリジニル（例え
ば、2ーインドリジニル、6ーインドリジニル）、イソインドリル（例えば、2
ーイソインドリル）、インドリル（例えば、1ーインドリル、2ーインドリル、
3ーインドリル）、インダゾリル（例えば、3ーインダゾリル）、プリニル（例
20 えば、8ープリニル）、キノリジニル（例えば、2ーキノリジニル）、イソキノ
リル（例えば、3ーイソキノリル）、キノリル（例えば、2ーキノリル、5ーキノ
リル）、フタラジニル（例えば、1ーフタラジニル）、ナフチリジニル（例え
ば、2ーナフチリジニル）、キノラニル（例えば、2ーキノラニル）、キナゾリ
ニル（例えば、2ーキナゾリニル）、シンノリニル（例えば、3ーシンノリニル）、
25 プテリジニル（例えば、2ープテリジニル）、カルバゾリル（例えば、2ーカル
バゾリル、4ーカルバゾリル）、フェナントリジニル（例えば、2ーフェナント
リジニル、3ーフェナントリジニル）、アクリジニル（例えば、1ーアクリニジ

ル、2-アクリニジル)、ジベンゾフラニル(例えば、1-ジベンゾフラニル、
2-ジベンゾフラニル)、ベンゾイミダゾリル(例えば、2-ベンゾイミダゾリ
ル)、ベンゾイソキサゾリル(例えば、3-ベンゾイソキサゾリル)、ベンゾオ
キサゾリル(例えば、2-ベンゾオキサゾリル)、ベンゾオキサジアゾリル(例
5 えば、4-ベンゾオキサジアゾリル)、ベンゾイソチアゾリル(例えば、3-ベ
ンゾイソチアゾリル)、ベンゾチアゾリル(例えば、2-ベンゾチアゾリル)、
ベンゾフリル(例えば、3-ベンゾフリル)、ベンゾチエニル(例えば、2-ベ
ンゾチエニル)等が挙げられる。

Arにおける「ヘテロアリアル」としては、チエニル、ベンゾチエニル、オキ
10 サゾリル等が好ましい。

本明細書中、「ヘテロアリアルアルキル」とは、前記「アルキル」の任意の位
置に前記「ヘテロアリアル」が1または2以上置換したものを包含し、これらは
可能な全ての位置で置換しうる。チエニルアルキル、フリルアルキル、ピロリル
アルキル、イミダゾリルアルキル、ピラゾリルアルキル、チアゾリルアルキル、
15 イソチアゾリルアルキル、イソキサゾリルアルキル、オキサゾリルアルキル、ピ
リジルアルキル等が例示される。例えば、チエニルメチル(例えば、2-チエニ
ルメチル)、チエニルエチル(例えば、2-(チオフェン-2-イル)エチル)、
フリルメチル(例えば、2-フリルメチル)、フリルエチル(例えば2-(フラ
ン-2-イル)エチル)、ピロリルメチル(例えば、2-ピロリルメチル)、ピ
20 ロリルエチル(例えば、2-(ピロール-2-イル)エチル)、イミダゾリルメ
チル(例えば、2-イミダゾリルメチル、4-イミダゾリルメチル)、イミダゾ
リルエチル(例えば、2-(イミダゾール-2-イル)エチル)、ピラゾリルメ
チル(例えば、3-ピラゾリルメチル)、ピラゾリルエチル(例えば、2-(ピ
ラゾール-3-イル)エチル)、チアゾリルメチル(例えば、2-チアゾリルメ
25 チル)、チアゾリルエチル(例えば、2-(チアゾール-2-イル)エチル)、
イソチアゾリルメチル(例えば、3-イソチアゾリルメチル)、イソキサゾリル
メチル(例えば、3-イソキサゾリルメチル)、オキサゾリルメチル(例えば、

2-オキサゾリルメチル)、オキサゾリルエチル(例えば、2-(オキサゾール-2-イル)エチル)、ピリジルメチル(例えば、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル)、ピリジリエチル(例えば、2-ピリジリエチル)等が挙げられる。

- 5 本明細書中、「アルキルで置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」の「ヘテロアリールアルキル」としては、チエニル等が挙げられる。「アルキルで置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」としては、5-メチルチオフエン-2-イルエチル等が挙げられる。

- 10 本明細書中、「アルキルオキシ」としては、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ等が挙げられる。好ましくは、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシが挙げられる。特に好ましくは、C1~C3アルキルオキシが挙げられる。

- 15 本明細書中、「アルキルチオ」としては、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等が挙げられる。好ましくは、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオが挙げられる。特に好ましくは、C1~C3アルキルチオが挙げられる。

- 20 本明細書中、「アリールオキシ」としては、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「アリールチオ」としては、フェニルチオ、ナフチルチオ等が挙げられる。

- 25 本明細書中、「アリールアゾ」としては、フェニルアゾ、ナフチルアゾ等が挙げられる。

本明細書中、「アルキルオキシカルボニル」としては、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、n-プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオ

キシカルボニル、*n*-ブチルオキシカルボニル、*t*-ブチルオキシカルボニル、*n*-ペンチルオキシカルボニル等が挙げられる。好ましくは、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニルが挙げられる。特に好ましくは、C1～C3アルキルオキシカルボニルが挙げられる

- 5 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アシル」なる用語は、アルキル部分が前記「アルキル」であるアルキルカルボニルまたはアリール部分が前記「アリール」であるアリールカルボニルを包含する。例えば、アセチル、プロピオニル、ブチロイル、ベンゾイル等が挙げられる。「アルキル」および「アリール」はそれぞれ後述の「置換されていてもよいアルキル」および
- 10 「置換されていてもよいアリール」において例示された置換基によって置換されていてもよい。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ハロアルキル」なる用語は、前記「ハロゲン」によって1～8ヶ所、好ましくは1～5ヶ所置換された前記「アルキル」を包含する。例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジクロロエチル、トリクロロエチル、クロロメチル等が挙げられる。好ましくは、トリフルオロメチルが

15 挙げられる。

本明細書中、「アシルオキシ」としては、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ベンゾイルオキシ等が挙げられる。

- 20 本明細書中、「アルカンスルホニル」としては、メタンスルホニル、エタンスルホニル、*n*-プロパンスルホニル、イソプロパンスルホニル、*n*-ブタンスルホニル、イソブタンスルホニル、*sec*-ブタンスルホニル、*tert*-ブタンスルホニル等が挙げられる。好ましくは、メタンスルホニル、エタンスルホニルが挙げられる。

- 25 本明細書中、「アリールスルホニル」としては、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等が挙げられる。

本明細書中、「アラルキルスルホニル」としては、ベンジルスルホニル、フェ

ニルエチルスルホニル等が挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリールスルホニル」としては、ピロリルスルホニル等が挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「置換されて
5 いてもよいアミノ」なる用語は、前記「アルキル」、前記「アリール」、前記「ア
ラルキル」、前記「ヘテロアリール」、前記「ヘテロアリールアルキル」、前記
「アルキルオキシカルボニル」、前記「アルカンスルホニル」、または前記「ア
シル」で1または2個所置換されいてもよいアミノを包含する。例えば、アミノ、
メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチル
10 メチルアミノ、ベンジルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、メチルスルホニル
アミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等が挙げられる。好ましくはアミノ、
メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチ
ルアミノが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよいアミノカルボニル」としては、アミノカ
15 ルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、エチルメチル
アミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル等が挙げられる。好ましくは、ア
ミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニルが挙げら
れる。

本明細書中、「置換されていてもよいウレイド」なる用語は、前記「低級アル
20 キル」、前記「アリール」、前記「アラルキル」、前記「ヘテロアリール」、前
記「ヘテロアリールアルキル」、または前記「アシル」で1または2ヶ所以上置
換されいてもよいウレイドを包含する。

本明細書中、「置換されていてもよいアルキル」における置換基としては、シ
クロアルキル、アルケニル、アルキリデン、ヒドロキシ、アルキルオキシ、メル
25 カプト、アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルキルオキ
シカルボニル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、置換されていてもよいアミ
ノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換され

ていてもよい非芳香族複素環基、アリールオキシ（例えば、フェニルオキシ）、アラルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ）、アルカンスルホニル、グアニジノ、アゾ基、置換されていてもよいウレイド、等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

- 5 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 における「置換されていてもよいアルキル」の置換基としては、アルキルオキシ、ヒドロキシ、置換されていてもよいアミノ、アリールオキシ等が好ましい。

本明細書中、「置換されていてもよいシクロアルキル」における置換基としては、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキリデン、ヒドロキシ、アル
10 キルオキシ、メルカプト、アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシル
15 オキシ、置換されていてもよい非芳香族複素環基、アリールオキシ（例えば、フェニルオキシ）、アラルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ）、アルカンスルホニル、グアニジノ、アゾ基、置換されていてもよいウレイド等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 における「置換されていてもよいシクロアルキル」の置換基としては、アルキル、ハロゲン等が好ましい。

本明細書中、「置換されていてもよいアルケニル」における置換基としては、
20 アルキル、シクロアルキル、アルキリデン、ヒドロキシ、アルキルオキシ、メルカプト、アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよい非芳香族複素環基、アリール、アリールオキシ（例えば、フェニル
25 オキシ）、アラルキル、アラルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ）、アルカンスルホニル、グアニジノ、アゾ基、置換されていてもよいウレイド等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 における「置換されていてもよいアルケニル」の置換基としては、ハロゲン、アリール等が好ましい。

本明細書中、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいアリールスルホニル」、「置換されていてもよいアラルキルスルホニル」、および「置換されていてもよい非芳香族複素環基」における置換基としては、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、アラルキルオキシ、メルカプト、アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい非芳香族複素環基、置換されていてもよいアラルキル、低級アルカンスルホニル、グアニジノ、アゾ基、または置換されていてもよいウレイド等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 における「置換されていてもよいアリール」の置換基としては、アルキル、アルキルオキシ、ハロゲン等が好ましい。

R^5 における「置換されていてもよいアリール」の置換基としては、アルキル、アルキルオキシ、ハロゲン等が好ましい。

R^6 および R^7 における「置換されていてもよいアリール」の置換基としては、アルキル、アルキルオキシ、ハロゲン等が好ましい。

R^8 における「置換されていてもよいアリール」の置換基としては、アルキル、アルキルオキシ、ハロゲン等が好ましい。

Yにおける「置換されていてもよいアリール」の置換基としては、アルキル、アルキルオキシ、ハロゲン等が好ましい。

A_rにおける「置換されていてもよいアリール」の置換基としては、アルキル、アルキルオキシ、ハロゲン等が好ましい。

R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 における「置換されていてもよいアラルキル」の置換基としては、アルキル、ハロゲン等が好ましい。

R^6 および R^7 における「置換されていてもよいアラルキル」の置換基としては、アルキル、ハロゲン等が好ましい。

5 R^8 における「置換されていてもよいアラルキル」の置換基としては、アルキル、ハロゲン等が好ましい。

Yにおける「置換されていてもよいアラルキル」の置換基としては、アルキル、アルキルオキシ、ニトロ、ハロゲン等が好ましい。

10 Arにおける「置換されていてもよいヘテロアリール」の置換基としては、アルキル、アラルキル等が好ましい。

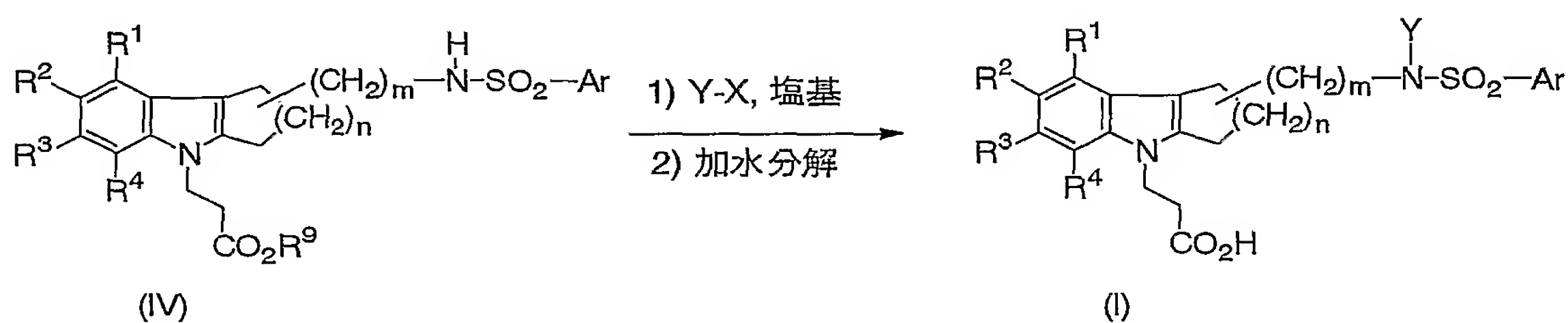
R^8 における「置換されていてもよいアリールスルホニル」の置換基としては、アルキル等が好ましい。

R^8 における「置換されていてもよいアラルキルスルホニル」の置換基としては、アルキル等が好ましい。

15

発明を実施するための最良の形態

本発明化合物 (I) は以下に示すスキームに従って製造することができる。



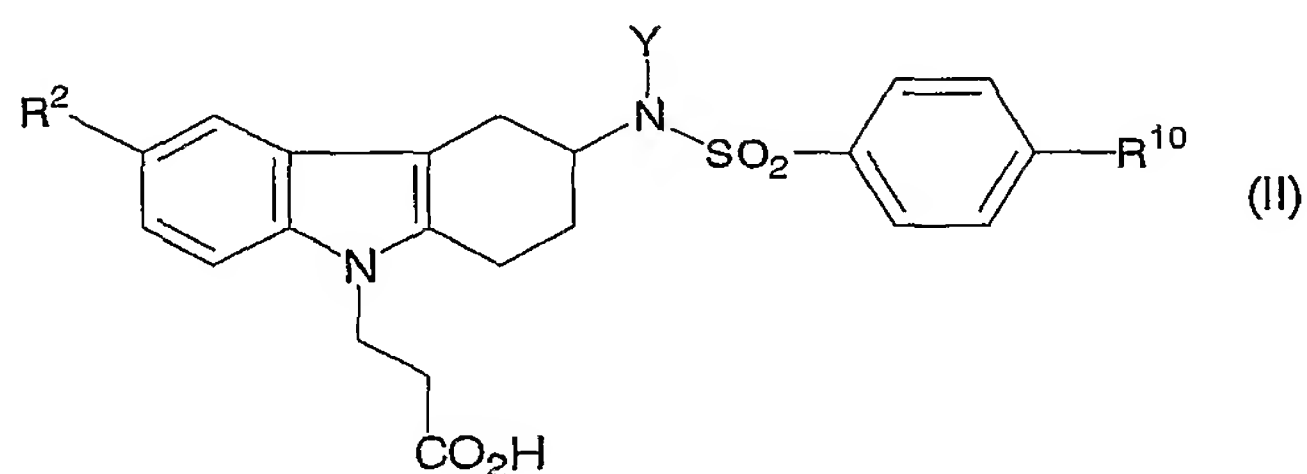
20 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Ar、Y、m、およびnはI) の定義と同意義、 R^9 は水素またはアルキル、Xはハロゲン、置換されていてもよいアルカンスルホニルオキシ、または置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ)

特開昭62-198659等に記載のスルホンアミド誘導体 (IV) を、テトラヒドロフラン (THF)、エーテル、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセトニトリル、トルエン等の溶媒中、水素

化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム、炭酸カリウム等の塩基存在下、Y-Xと反応させた後、通常の加水分解反応の条件にしたがってエステルを加水分解し、目的とする化合物（I）を得ることができる。

式（I）で表される化合物において、Yが水素以外の化合物は、TXA₂受容体拮抗活性のない選択的CRTH₂受容体拮抗化合物である。そのような化合物として、以下に示す式（II）および式（III）で表される化合物が好ましい。

式（II）：

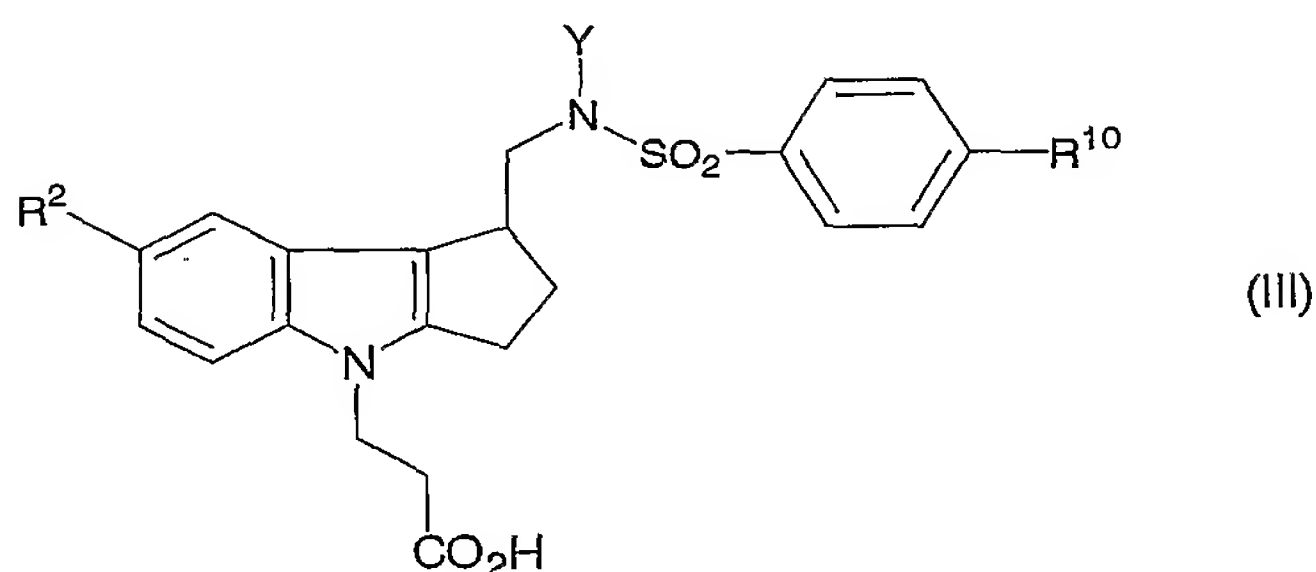


〔式中、R²は水素、ハロゲン、または式：-OR¹¹（式中、R¹¹は水素またはアルキル）で示される基〕；

Yはアルキル、アルケニル、またはアラルキル；および

R¹⁰は水素またはハロゲン〕で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

式（III）：



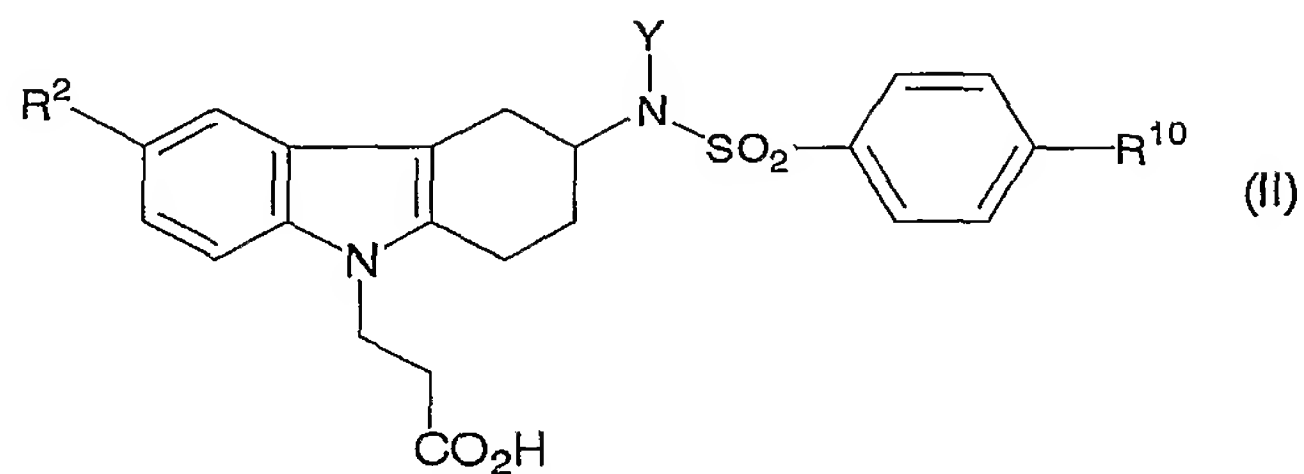
〔式中、R²は水素、ハロゲン、または式：-OR¹¹（式中、R¹¹は水素またはアルキル）で示される基〕；

Yはアルキル、アルケニル、またはアラルキル；および

R¹⁰は水素またはハロゲン〕で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

C R T H 2 受容体拮抗剤として使用する医薬組成物に含有される薬効化合物としては、以下の表 1 および表 2 に記載された化合物が好ましい。

(表 1)



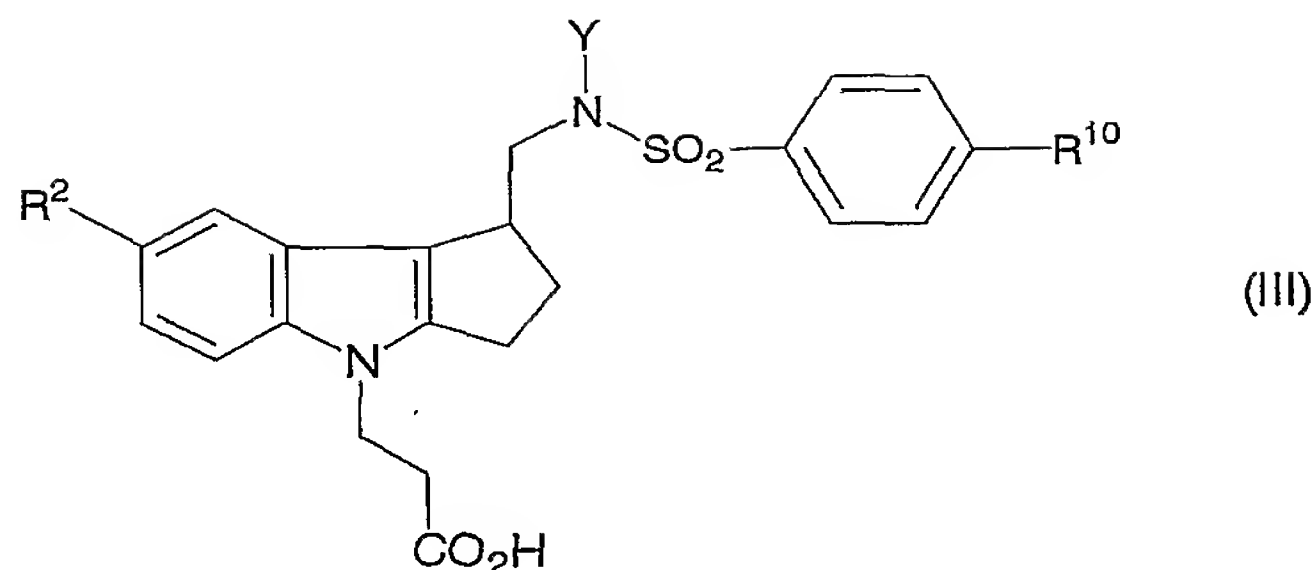
5

化合物 No.	R ²	Y	R ¹⁰
II-1	H	H	H
II-2	H	Me	H
II-3	H	H	F
II-4	H	Me	F
II-5	H	Et	F
II-6	H	allyl	F
II-7	H	Bn	F
II-8	H	H	Cl
II-9	H	Me	Cl
II-10	H	Et	Cl
II-11	H	allyl	Cl
II-12	H	Bn	Cl
II-13	F	H	F
II-14	F	Me	F
II-15	F	Bn	F
II-16	OMe	H	F
II-17	OMe	Me	F
II-18	OMe	Bn	F

(表中、Me はメチル、Et はエチル、allyl はアリル、Bn はベンジル)

10

(表 2)



化合物 No.	R ²	Y	R ¹⁰
III-1	H	H	H
III-2	H	Me	H
III-3	H	H	F
III-4	H	Me	F
III-5	H	Et	F
III-6	H	allyl	F
III-7	H	Bn	F
III-8	H	H	Cl
III-9	H	Me	Cl
III-10	H	Et	Cl
III-11	H	allyl	Cl
III-12	H	Bn	Cl
III-13	F	H	F
III-14	F	Me	F
III-15	F	Bn	F
III-16	OMe	H	F
III-17	OMe	Me	F
III-18	OMe	Bn	F

(表中、Me はメチル、Et はエチル、allyl はアリル、Bn はベンジル)

5 本明細書中、「溶媒和物」とは、例えば有機溶媒との溶媒和物、水和物等を含む。有機溶媒との溶媒和物を形成する時は、任意の数の有機溶媒分子と配位していてもよい。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していてもよい。水和物が好ましい。

10 「本発明化合物」という場合には、製薬上許容される塩、またはその溶媒和物も含まれる。例えば、アルカリ金属（リチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（マグネシウム、カルシウム等）、アンモニウム、有機塩基およびアミノ酸との塩、または無機酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等）、および有機酸（酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエン

スルホン酸等)との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

プロドラッグは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば *Design of Prodrugs*, Elsevier, Amsterdam 1985 に記載されている。本発明化合物がカルボキシル基を有する場合は、もとになる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、またはもとになる酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいエステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、*n*-プロピルエステル、イソプロピルエステル、*n*-ブチルエステル、イソブチルエステル、*tert*-ブチルエステル、モルホリノエチルエステル、*N*, *N*-ジエチルグリコールアミドエステル等が挙げられる。本発明化合物がヒドロキシル基を有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライドまたは適当な酸無水物とを反応させることに製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシとしては、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-(t\text{-Bu})$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{15}\text{H}_{31}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-(m\text{-COONa-Ph})$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COONa}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 等が挙げられる。本発明化合物がアミノ基を有する場合は、アミノ基を有する化合物と適当な酸ハロゲン化物または適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミドとしては、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{20}\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 等が挙げられる。

また、本発明化合物は特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体やラセミ体を含むものである。

本発明化合物は後述する実験例の記載の通り、優れたC R T H 2受容体拮抗作用を示す。したがって、本発明医薬組成物は、好酸球が関与していると考えられるアレルギー性疾患、例えば喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、丘疹性皮膚炎（糸状虫症など）、脈管炎、多発性動脈炎、皮膚好酸性肉芽腫、自己免疫疾患（例えば多発性硬化症、移植片拒絶など）、好酸球性肺症、組織球増殖症（Histiocytosis）、肺炎、肺糸菌（アスペルギルス）症、胸膜炎、サルコイドーシス、特発性肺線維症、好酸球増多症、フィラリア症、住血吸虫症、旋毛虫症、コクシジオイデス症、結核、気管支癌、リンパ腫、ホジキン病等の疾患の予防および／または治療剤として使用しうる。

本発明化合物を、上記の疾患の治療を目的としてヒトに投与する場合は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。注射剤の場合には、適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とする。

投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なるが、成人に経口で投与する場合、通常0.1～100mg/kg/日であり、好ましくは1～20mg/kg/日である。

実施例

以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

実施例中、以下の略号を使用する。

Me：メチル

Et：エチル

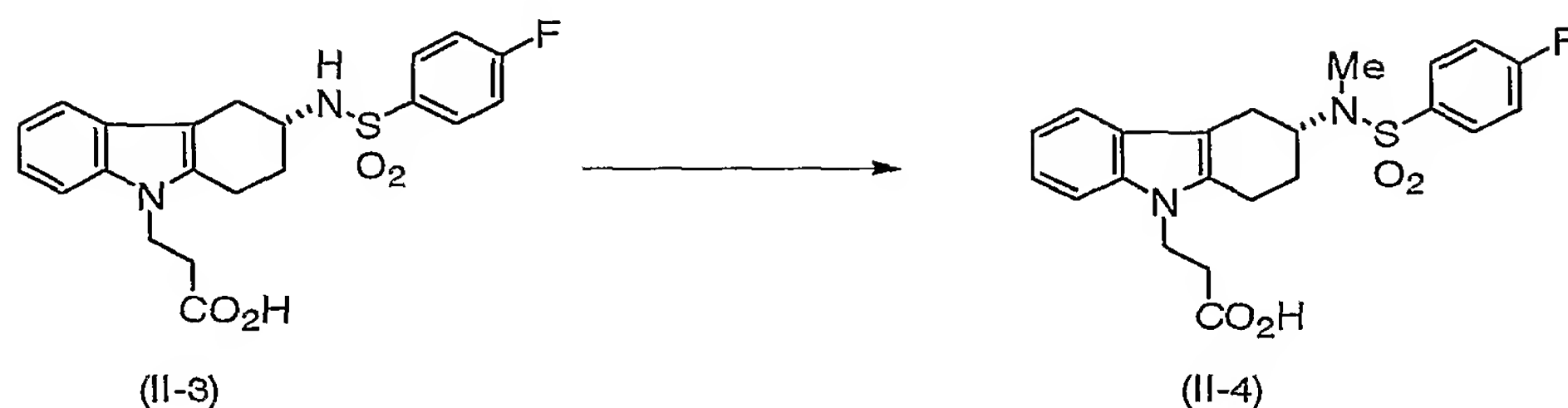
Bn：ベンジル

DMF：N，N－ジメチルホルムアミド

T H F : テトラヒドロフラン

M e O H : メタノール

実施例 1 (R) - 3 - { 3 - [N - (4 - フルオロベンゼンスルホニル) - N
5 - メチルアミノ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロカルバゾール - 9 - イル } プ
ロピオン酸 ((+)-II-4)



(R) - 3 - { 3 - [(4 - フルオロベンゼンスルホニル) アミノ] - 1 , 2 ,
3 , 4 - テトラヒドロカルバゾール - 9 - イル } プロピオン酸 ((+)-II-3) (2 9
10 0 m g 、 0 . 7 0 m m o l) の D M F (3 m L) 溶液に、ヨウ化メチル (0 . 1
3 m L 、 2 . 1 m m o l) 、 炭酸カリウム (2 8 9 m g 、 2 . 1 m m o l) を加
え、室温で 1 8 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチル-エーテル (1 :
1) で抽出し、飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残渣をメタノール-T H F
(1 : 1) に溶解し、2 mol/L 水酸化ナトリウム溶液 (0 . 6 m L 、 1 . 2 m m
15 o l) を加え、室温で 1 6 時間攪拌した。希塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチ
ルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残渣をシリ
カゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、1 : 3) で精製した後、さ
らに酢酸エチル-ヘキサンより結晶化し、化合物 ((+)-II-4) (1 8 7 m g ; 収率
6 3 %) を得た。

20 融点 : 155-157°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.86-2.04 (m, 2H), 2.62-2.87 (m, 6H), 2.89 (s, 3H), 4.24-
4.36 (m, 3H), 7.05-7.34 (m, 6H), 7.87 (dd, $J = 4.8, 9.0$ Hz, 2H)

IR (KBr) 3422, 1713, 1590, 1491, 1467, 1333, 1237, 1165 cm^{-1}

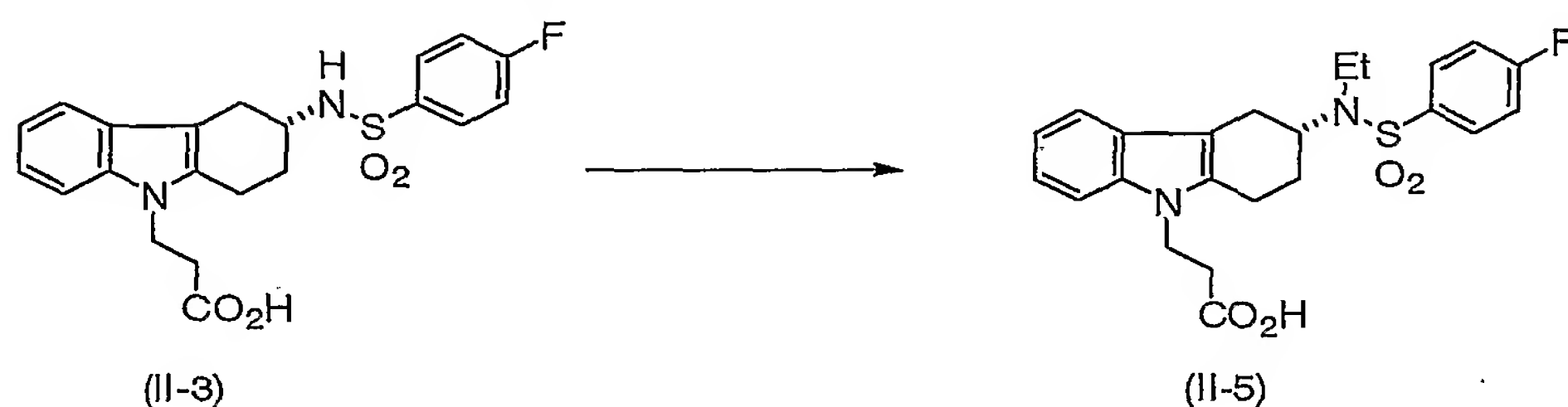
$[\alpha]_D^{24} +95.0 \pm 1.3^\circ$ ($c=1.008$, MeOH);

元素分析 ($C_{22}H_{23}FN_2O_4S$)

計算値 (%): C, 61.38; H, 5.39; N, 6.51; F, 4.41; S, 7.45

実測値 (%): C, 61.36; H, 5.26; N, 6.45; F, 4.43; S, 7.47

- 5 実施例 2 (R) - 3 - { 3 - [N - (4 - フルオロベンゼンスルホニル) - N - エチルアミノ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロカルバゾール - 9 - イル } プロピオン酸 ((+)-II-5)



- 10 ヨウ化メチルの代わりに臭化エチルを用い、実施例 1 と同様の操作により化合物 ((+)-II-5) を得た。

融点: 159.5-161 °C

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.72-2.88 (m, 6H), 3.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 7.05-7.36 (m, 6H), 7.89 (dd, $J = 5.1, 8.7$ Hz, 2H)

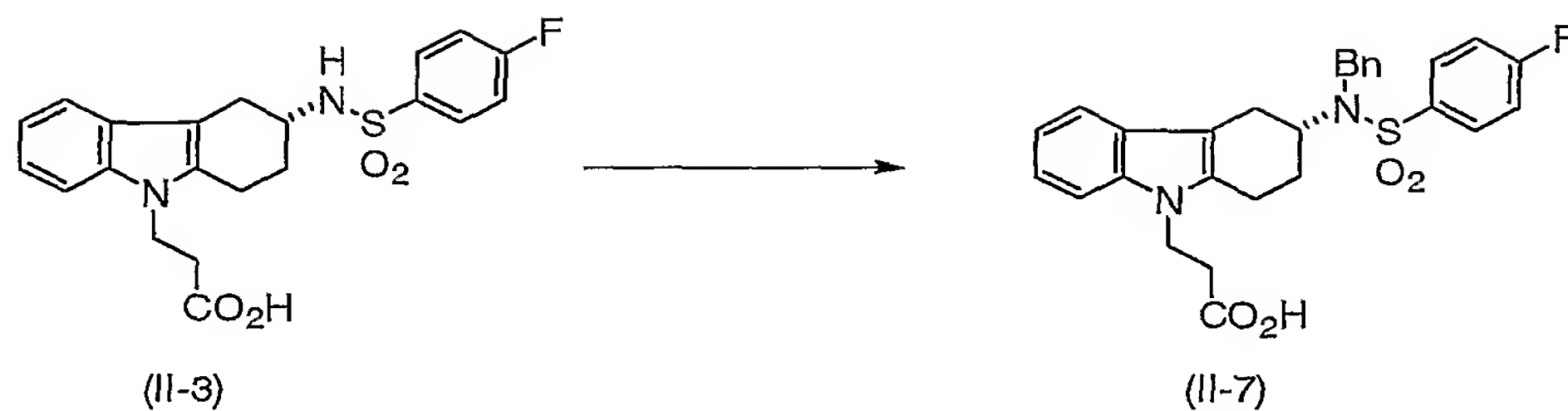
- 15 $[\alpha]_D^{23} +95.2 \pm 1.4^\circ$ ($c=1.005$, MeOH);

元素分析 ($C_{23}H_{25}FN_2O_4S$)

計算値 (%): C, 62.14; H, 5.67; N, 6.30; F, 4.27; S, 7.21

実測値 (%): C, 61.84; H, 5.66; N, 6.13; F, 4.12; S, 7.2

- 20 実施例 3 (R) - 3 - { 3 - [N - (4 - フルオロベンゼンスルホニル) - N - ベンジルアミノ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロカルバゾール - 9 - イル } プロピオン酸 ((+)-II-7)



ヨウ化メチルの代わりに臭化ベンジルを用い、実施例 1 と同様の操作により化合物 ((+)-II-7) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.72-1.94 (m, 2H), 2.61-2.76 (m, 6H), 4.18-4.29 (m, 3H), 4.48 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.07-7.42 (m, 11H), 7.85 (dd, $J = 5.4, 8.7$ Hz, 2H)

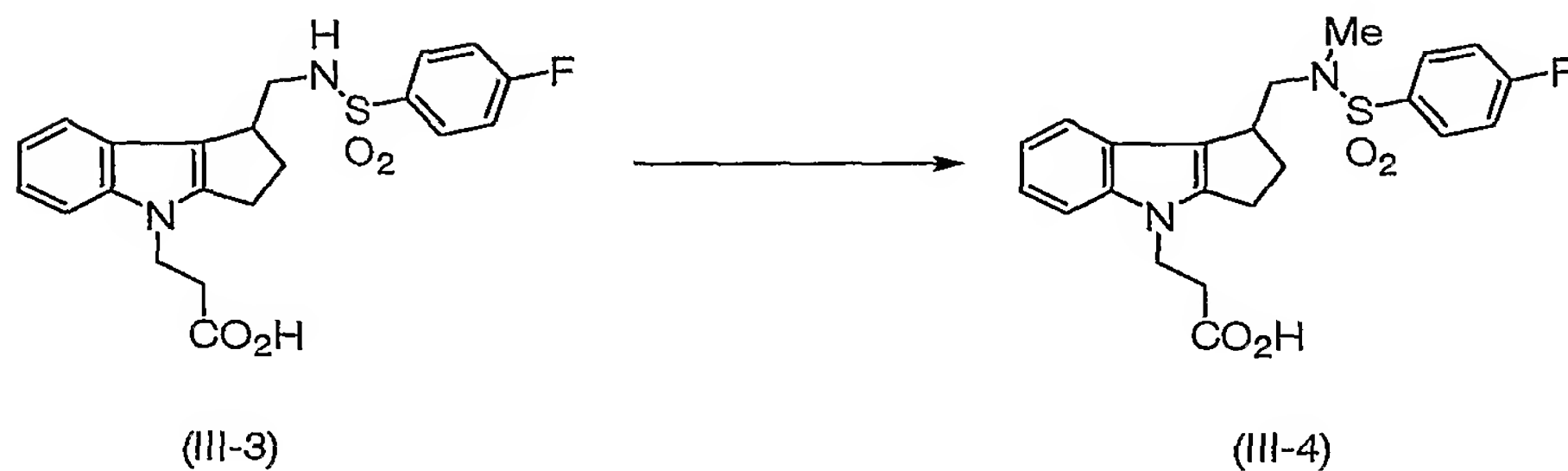
$[\alpha]_D^{23} +39.3 \pm 0.8^\circ$ ($c=1.002$, MeOH);

元素分析 ($\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$)

計算値 (%): C, 66.39; H, 5.37; N, 5.53; F, 3.75; S, 6.33

10 実測値 (%): C, 66.12; H, 5.35; N, 5.43; F, 3.66; S, 6.14

実施例 4 3- { 1 - [N - (4 - フルオロベンゼンスルホニル) - N - メチルアミノ] メチル - 1 , 2 , 3 - トリヒドロシクロペンタ [1 , 2 - b] インドール - 4 - イル } プロピオン酸 (III-4)



化合物 (II-3) の代わりに 3- { 1 - [(4 - フルオロベンゼンスルホニル) アミノ] メチル - 1 , 2 , 3 - トリヒドロシクロペンタ [1 , 2 - b] インドール - 4 - イル } プロピオン酸 (III-3) を用いて、実施例 1 と同様の操作により化合物 (III-4) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$) δ 2.51 (m, 1H), 2.66-2.72 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.88 (m,

1H), 2.98-3.12 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 4.28 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 6.95-7.07 (m, 2H),
7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.83-7.90
(m, 2H), 12.39 (br, 1H)

IR (KBr) 3274, 2681, 1739, 1712, 1591, 1493, 1459, 1340, 1292, 1231, 1167,

5 1154, 1088 cm^{-1}

元素分析 ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}_2$)

計算値 (%): C, 61.38; H, 5.39; F, 4.41; N, 6.51; S, 7.45

実測値 (%): C, 61.03; H, 5.37; F, 4.27; N, 6.32; S, 7.28

10 試験例 1 C R T H 2 受容体結合試験

ヒト C R T H 2 受容体を発現した K 5 6 2 細胞から細胞膜画分を調製し、結合
実験に供した。結合反応液 (50 mM Tris/HCl, pH 7.4, 10 mM MgCl_2)
に膜画分 (0.06 mg) および 3 nM ^3H -PGD₂ (172 Ci/mmol)を加えて 0.1 ml
とし、室温で 60 分間反応させた。反応終了後速やかにガラス繊維濾紙を用いて濾
15 過し、冷生理食塩水で数回洗浄し、濾紙に残った放射活性を測定した。特異的結
合は全結合量から非特異的結合量 (10 μM PGD₂ 存在下で同様にして求めた
放射活性量) を差し引いて算出した。各化合物の結合阻害活性は、化合物非存在
下での特異的結合量を 100%とし、各化合物存在下での特異的結合量 (%) を求
めて置換曲線を作成することにより、50%抑制濃度 (IC_{50} 値) を算出した。結果
20 を表 3 に示す。

(表 3)

化合物番号	C R T H 2 結合阻害活性 IC_{50} (μM)
(+)-II-3	0.059
(+)-II-4	0.037
(+)-II-5	0.054

表 3 に示した結果から、本発明化合物が優れた C R T H 2 受容体拮抗活性を有

することがわかる。

試験例 2 C R T H 2 受容体に対する拮抗活性試験

ヒト CRTH2 受容体を発現した K562 細胞を 2×10^6 cells/ml に調製し，細胞懸濁液（10 mM HEPES buffer, pH 7.4, 0.1% Bovine serum albumin）に Fura-2 AM（2 μ M）を加えて室温で 60 分間インキュベートした．洗浄後，再度細胞懸濁液に懸濁させ 37 度に加温後，種々の濃度に希釈した化合物を添加し，その 2 分後に PGD₂（50 nM）を添加して反応を惹起させ，細胞内カルシウム濃度の上昇を細胞内イオン測定装置（CAF-110）を用いて測定した．各化合物の拮抗活性は，化合物非存在下での細胞内カルシウム濃度上昇量に対する各化合物存在下（1 μ M）での抑制率を算出して評価した．結果を表 4 に示す．

（表 4）

化合物番号	濃度（ μ M）	CRTH2 拮抗活性（% INH）
(+)-II-3	1	85
(+)-II-4	1	93
(+)-II-5	1	87

15 製剤例

製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

成分	式（I）で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	700 mg
20	コーンスターチ	274 mg
	HPC-L	16 mg
		1000 mg

式（I）で表わされる化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを V 型混合機にて混合する。混合末に H P C - L（低粘度ヒドロキシプロピルセルロース）水溶液を添加し、練

合、造粒（押し出し造粒 孔径 0.5 ～ 1 mm）したのち、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい（12 / 60 メッシュ）で櫛過し顆粒剤を得る。

製剤例 2

5 以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

成分	式（I）で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	79 mg
	コーンスターチ	10 mg
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>1 mg</u>

10 100 mg

式（I）で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチは 120 メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムを V 型混合機にて混合する。10 倍散 100 mg を 5 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

15

製剤例 3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分	式（I）で表わされる化合物	15 mg
	乳糖	90 mg
	コーンスターチ	42 mg
	<u>HPC-L</u>	<u>3 mg</u>

20

150 mg

式（I）で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを混合し、混合末に HPC-L 溶液を添加して練合、造粒、乾燥する。得られた乾燥顆粒を整粒後、その 150 mg を 4 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

25

製剤例 4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

5	成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
		乳糖	90 mg
		微結晶セルロース	30 mg
		CMC-Na	15 mg
		<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>5 mg</u>
			150 mg

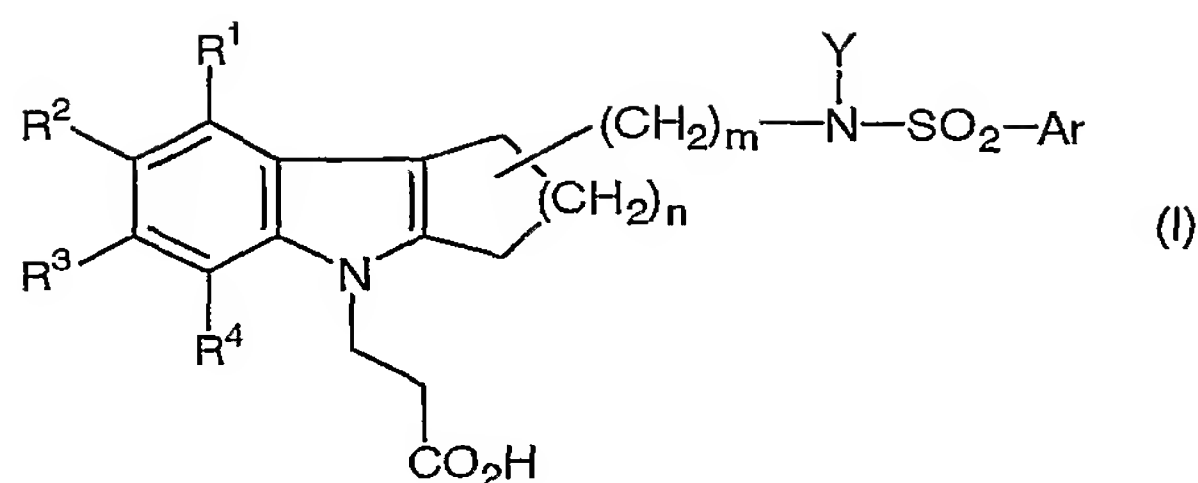
式 (I) で表わされる化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC-Na (カル
 10 ボキシメチルセルロース ナトリウム塩) を 60 メッシュのふるいに通し、混合
 する。混合末にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混合
 末を直打し、150 mg の錠剤を得る。

産業上の利用可能性

15 本発明医薬組成物および本発明化合物は、優れた CRTH2 受容体拮抗作用を
 示し、アレルギー性疾患の治療または予防剤等として有効に機能し得る。

請求の範囲

1. 式 (I) :



- 5 [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、ハロアルキル、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、式： $-S(O)_p R^5$ (式中、 p は0～2の整数； R^5 はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)で示される基、式： $-N R^6 R^7$ (式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して水素、アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキルまたはアシル)で示される基、または式： $-O R^8$ (式中、 R^8 は水素、アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、アルカンスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル、ハロアルキル)で示される基；
- 10
- 15

Yは水素、アルキル、アルケニル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアラルキル；

Arは置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール；

- 20 nは1～3の整数；および

mは0または1]で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有するCRTH2受容体拮抗剤として使用する医薬組成物。

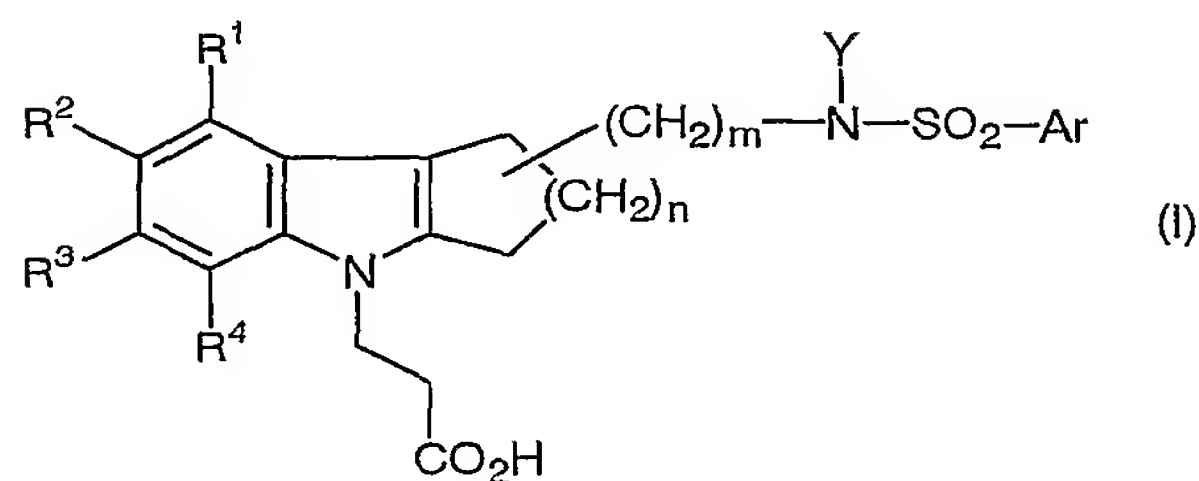
2. nが2であり、mが0である請求の範囲第1項記載の医薬組成物。

3. Yが水素またはアルキルである請求の範囲第1項または第2項記載の医薬組成物。

4. R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素である請求の範囲第3項記載の医薬組成物。

5. Arがハロゲン、アリールチオ、アリールオキシ、アリールアゾ、ヘテロアリールスルホニル、アルキルで置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、ベンゼン環が縮合していてもよいアルキレン、アリールアルキニル、ベンゼン環が縮合していてもよいアルキレンジオキシ、アルキル、およびハロゲンで置換されていてもよいアリールから選択される置換基によって1または2ヶ所以上置換されていてもよいアリール、またはハロゲン、ヒドロキシ、および置換群Aにより1または2ヶ所以上置換されていてもよいアラルキル（置換基A：ヒドロキシ、ハロゲン、およびアルキルオキシ）から選択される置換基で1または2ヶ所以上置換されていてもよいヘテロアリールである請求の範囲第4項記載の医薬組成物。

6. 式(I)：



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、ハロアルキル、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、式： $-S(O)_pR^5$ （式中、 p は0～2の整数； R^5 はアルキルまたは置換されていてもよいアリール）で示される基、式： $-NR^6R^7$ （式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して水素、アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキルまたはアシル）で示される基、または式： $-OR^8$ （式中、 R^8 は水素、アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、

アルカンスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル、ハロアルキル)で示される基;

Yはアルキル、アルケニル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアラルキル;

5 Arは置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール;

nは1~3の整数;および

mは0または1]で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

10 7. R¹、R²、R³およびR⁴が水素、Yはアルキル、nが2、およびmが0である請求の範囲第6項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

8. 請求の範囲第6項または第7項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。
15

9. CRTH2受容体拮抗剤として使用する請求の範囲第8項記載の医薬組成物。

10. 請求の範囲第1項記載の化合物を投与することを特徴とするCRTH2受容体が関与する疾患の治療方法。

20 11. CRTH2受容体が関与する疾患の治療用薬剤を製造するための、請求の範囲第1項記載の化合物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/06077

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/403, C07D209/88, 209/94, A61P7/02, 9/00, 11/00, 11/06, 17/00, 37/08, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K31/403, C07D209/88, 209/94, A61P7/02, 9/00, 11/00, 11/06, 17/00, 37/08, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 11-322600 A (BAYER YAKUHIN LTD.), 24 November, 1999 (24.11.99), (Family: none)	1-9, 11
X	JP 11-116477 A (BAYER YAKUHIN LTD.), 27 April, 1999 (27.04.99), (Family: none)	1-9, 11
X	WO 97/44031 A1 (BAYER YAKUHIN LTD.), 27 November, 1997 (27.11.97), (Family: none)	1-9, 11
X	JP 8-175991 A (BAYER YAKUHIN LTD.), 09 July, 1996 (09.07.96), (Family: none)	1-9, 11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 July, 2003 (01.07.03)

Date of mailing of the international search report
15 July, 2003 (15.07.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/06077

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 473024 A1 (BAYER A.-G.), 04 March, 1992 (04.03.92), & DE 4027278 A & JP 4-257578 A & US 5223517 A	1-9, 11
X	EP 451634 A2 (BAYER A.-G.), 16 October, 1991 (16.10.91), & US 5204374 A & JP 4-234846 A & CA 2039873 A & IL 97795 A & AU 9174252 A & HU 57205 A & ZA 9102609 A	1-9, 11
X	EP 425906 A2 (BAYER A.-G.), 08 May, 1991 (08.05.91), & AU 9063848 A & NO 9004487 A & US 5039670 A & CA 2028621 A & JP 3-151360 A & ZA 9008637 A & HU 57190 A & CN 1051354 A & US 5096897 A & US 5374647 A	1-9, 11
X	EP 242518 A1 (BAYER A.-G.), 28 October, 1987 (28.10.87), & DE 3631824 A & NO 8700437 A & AU 8768808 A & IL 81611 A & FI 8700693 A & HU 44493 A & DD 264427 A & CA 1309414 A & DK 8700871 A & ZA 8701249 A & SU 1438609 A & CN 87100773 A & JP 62-198659 A & US 4827032 A & US 4904797 A & US 4965258 A & AU 9054817 A & US 4988820 A & JP 5-92954 A	1-9, 11
X	International Archives of Allergy and Immunology, (1995), 108(1), pages 68 to 73	1-9, 11
X	Japanese journal of allergology, (1993), 42(3-1), p.205-13	1-9, 11
X	British J.Pharm., (1991), 104(3), p.585-90	1-9, 11
X	British J.Pharm., (1991), 104(3), pages 596 to 602	1-9, 11
X	British J.Pharm., (1991), 104(3), p.591-5	1-9, 11
A	EP 1170594 A2 (PFIZER PROD. INC.), 09 January, 2002 (09.01.02), & US 2002/022218 A1 & JP 2002-98702 A	1-9, 11
A	WO 01/14882 A1 (BML, INC.), 01 March, 2001 (01.03.01), & EP 1211513 A1 & NO 2002000837 A	1-9, 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/06077

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention as set forth in claim 10 pertains to method for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/403, C07D209/88, 209/94, A61P7/02, 9/00, 11/00, 11/06, 17/00, 37/08, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/403, C07D209/88, 209/94, A61P7/02, 9/00, 11/00, 11/06, 17/00, 37/08, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 11-322600 A (BAYER YAKUHHN LTD.) 1999. 11. 24 (ファミリーなし)	1-9, 11
X	JP 11-116477 A (BAYER YAKUHHN LTD.) 1999. 04. 27 (ファミリーなし)	1-9, 11
X	WO 97/44031 A1 (BAYER YAKUHHN LTD.) 1997. 11. 27 (ファミリーなし)	1-9, 11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01. 07. 03

国際調査報告の発送日

15.07.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 8-175991 A (BAYER YAKUHHN LTD.) 1996.07.09 (ファミリーなし)	1-9, 11
X	EP 473024 A1 (BAYER A.-G.) 1992.03.04 & DE 4027278 A & JP 4-257578 A & US 5223517 A	1-9, 11
X	EP 451634 A2 (BAYER A.-G.) 1991.10.16 & US 5204374 A & JP 4-234846 A & CA 2039873 A & IL 97795 A & AU 9174252 A & HU 57205 A & ZA 9102609 A	1-9, 11
X	EP 425906 A2 (BAYER A.-G.) 1991.05.08 & AU 9063848 A & NO 9004487 A & US 5039670 A & CA 2028621 A & JP 3-151360 A & ZA 9008637 A & HU 57190 A & CN 1051354 A & US 5096897 A & US 5374647 A	1-9, 11
X	EP 242518 A1 (BAYER A.-G.) 1987.10.28 & DE 3631824 A & NO 8700437 A & AU 8768808 A & IL 81611 A & FI 8700693 A & HU 44493 A & DD 264427 A & CA 1309414 A & DK 8700871 A & ZA 8701249 A & SU 1438609 A & CN 87100773 A & JP 62-198659 A & US 4827032 A & US 4904797 A & US 4965258 A & AU 9054817 A & US 4988820 A & JP 5-92954 A	1-9, 11
X	International Archives of Allergy and Immunology, (1995), 108 (1), p. 68-73	1-9, 11
X	アレルギー, (1993), 42(3-1), p. 205-13	1-9, 11
X	British J. Pharm., (1991), 104(3), p. 585-90	1-9, 11
X	British J. Pharm., (1991), 104(3), p. 596-602	1-9, 11
X	British J. Pharm., (1991), 104(3), p. 591-5	1-9, 11
A	EP 1170594 A2 (PFIZER PROD. INC.) 2002.01.09 & US 2002/022218 A1 & JP 2002-98702 A	1-9, 11
A	WO 01/14882 A1 (BML, INC.) 2001.03.01 & EP 1211513 A1 & NO 2002000837 A	1-9, 11

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 10 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 10 に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。